



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Zaltrap (aflibercept) w ramach programu lekowego
„Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10:
C18-C20)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-10/2014

Data ukończenia: maj 2014 r.

Wykaz skrótów

5-FU	fluorouracyl (z ang. <i>Fluorouracil</i>)
ACS	American Cancer Society
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AFL	aflibercept
AFT	modele z przeskalowanym czasem życia (z ang. <i>accelerated failure time model</i>)
Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AIC	kryterium informacyjne Aka ke (z ang. <i>Akaike information criterion</i>)
anty-VEGF	terapia ukierunkowana na VEGF lub receptor VEGF (ang. anti-vascular endothelial growth factor)
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASDK	Ambulatoryjne Świadczenia Diagnostyczne Kosztochłonne
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
bd.	brak danych
BEV	bewacyzumab
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
BIC	bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BSA	powierzchnia ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
BSC	najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i>)
CAPOX	schemat chemioterapii skojarzonej z kapecytabiny i oksaliplatyny
CBR	odpowiedź klinicznie istotna (z ang. <i>Clinical Benefit Rate</i>)
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEA	Antygen karcinoembrionalny
CEAC	krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z ang. <i>Cost Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CR	odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CRC	rak jelita grubego (z ang. <i>colorectal cancer</i>)
CrI	przedział wiarygodności (z ang. <i>Credible Interval</i>)
CSR	raport z badania klinicznego (ang. clinical study report)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DCR	kontrola choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)
DDD	określona dawka dobową. (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLT	działania niepożądane ograniczające zwiększenie dawkowania leku (z ang. <i>Dose-Limiting Toxicities</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FA	kwask folinowy (z ang. <i>folinic acid</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FOLFIRI	schemat chemioterapii skojarzonej z irynotekanu, fluorouracylu i kwasu folinowego
FOLFOX, FOLFOX-4	schemat chemioterapii skojarzonej z oksaliplatyny, fluorouracylu i kwasu folinowego
FOLFOXIRI	schemat chemioterapii skojarzonej z irynotekanu, oksaliplatyny, fluorouracylu i kwasu folinowego
GGN	górną granicę normy
GIST	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. (gastrointestinal stromal tumors)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorite de Sante
HD	Hospicjum domowe
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality Of Life</i>)
HS	Hospicjum stacjonarne
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	dożylnie podanie leku (z łac. <i>in venam</i>)

IFL	schemat chemioterapii skojarzonej z irynotekanu, fluorouracylu i kwasu folinowego
IQR	odstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IRI	irynotekan (z ang. <i>Irinotecan</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Klasyfikacja TNM	system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LV	leukoworyna (kwas folinowy)
mc.	masa ciała
mCRC	rak jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (z ang. <i>Metastatic Colorectal cancer</i>)
MD	(ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention-To-Treat</i>)
MR	rezonans magnetyczny
MTC	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCP	The National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	(ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo un knąc wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NS	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	częstość występowania odpowiedzi obiektywnej (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OXA	oksaliplatyna (z ang. <i>Oxaliplatin</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pc.	powierzchnia ciała
PFS	przeżycie wolne od progresji
PPL	projekt programu lekowego
PUO	Polska Unia Onkologii
r.ż.	rok życia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDI	względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	(ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
s.c.	podawanie leku przez wstrzyknięcie podskórne
SD	(ang. – standard deviation) odchylenie standardowe
SE	(ang. – standard error) błąd standardowy
SMC	The Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego

	przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UICC	International Union Against Cancer
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis sp z.o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis sp z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis sp z.o.o

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.


Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	17
2.5.2. Status rejestracyjny	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3. Ocena analizy klinicznej	23
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	23
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	23
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	32
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	33
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	45
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	55
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	56
4. Ocena analizy ekonomicznej	57
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	57
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	57
4.3. Ocena modelu wnioskodawcy.....	61
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej	63
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	63
4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	65
4.4.4. Obliczenia własne Agencji.....	65
4.5. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	65
5. Ocena analizy wpływu na budżet	67
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	72
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	72
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	76

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	77
	77
7. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	78
7.1. Rekomendacje kliniczne	78
7.2. Rekomendacje refundacyjne.....	79
7.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	80
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	81
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	81
10. Opinie ekspertów.....	83
11. Kluczowe informacje i wnioski	85
12. Źródła.....	88
13. Załączniki	90

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

20.03.2014; MZ-PLA-460-16752-90/KK/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- **Zaltrap**, aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909991039400;
- **Zaltrap**, aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 8 ml, kod EAN 5909991039462.

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji):

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Zaltrap (aflibercept), 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909991039400
- Zaltrap (aflibercept), 1 fiolka a 8 ml, kod EAN 5909991039462

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Sanofi-Aventis sp z.o.o ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Sanofi-Aventis Groupe 54 rue LA BOETIE 75008, Francja

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN
Aflibercept	Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Niemcy	Eylea, roztwór do wstrzyknięć, 0,04 g/ml, 1 fiolka	3837000137095
		Eylea, roztwór do wstrzyknięć, 0,04 g/ml, 1 amp.- strz.	3837000137101

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu leczniczego
Calcii folinas (kwas folinowy)	Actavis Group PTC ehf.	Calcium Folate Actavis
	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Calciumfolinat -Ebewe
	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Leucovorin Ca Teva
Fluorouracilum (fluorouracyl)	Meda Pharma GmbH & Co. KG	Efudix
	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	5-Fluorouracil-Ebewe
	medac Gesellschaft fur klinische Specialpreparate mbH	Fluorouracil 500 medac Fluorouracil 1000 medac Fluorouracil 5000 medac
	Accord Healthcare Ltd.	Fluorouracil Accord
Oxaliplatinum (oksaliplatyna)	Sanofi-Aventis France	Eloxatin
	Egis Pharmaceuticals PLC	Gessedil
	Bioton S.A.	Goxyral
	medac Gesellschaft fur klinische Specialpreparate mbH	Oksaliplatyna medac 5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji
	CSC Pharmaceuticals Handels GmbH	Oxaliplatin CSC
	Hospira UK Limited	Oxaliplatin Hospira
	Fresenius Kabi Oncology Ltd	Oxaliplatin Kabi
	Strides Arcolab International Limited	Oxaliplatin Strides
	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Oxaliplatin Teva
	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Oxaliplatin-Ebewe
	Accord Healthcare Ltd.	Oxaliplatinum Accord
	Hospira UK Limited	Platox

Irinotecani hydrochloridum trihydricum (irynotekan)	hameln rds gmbh	Capticil
	US Pharmacia Sp. z o.o.	Iricam
	Egis Pharmaceuticals PLC	Irinocol
	CSC Pharmaceuticals Handels GmbH	Irinotecan CSC
	Fair-Med Healthcare GmbH	Irinotecan Fair-Med
	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Irinotecan Fresenius Irinotecan Kabi
	Mylan S.A.S.	Irinotecan Generics
	hameln rds gmbh	Irinotecan hameln rds
	Apocare Pharma GmbH	Arinotec
	medac Gesellschaft fur klinische Specialpreparate mbH	Irinotecan medac
	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Irinotecan Polpharma
	Seacross Pharmaceuticals Ltd.	Irinotecan Seacross
	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Irinotecan-Ebewe
	Sandoz GmbH	Noxecan
Bevacizumabum (bewacyzumab)	Roche Registration Ltd.	Avastin

Źródło: Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 20.03.2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 20.03.2014 r., znak: MZ-PLA-460-16752-90/KK/14, z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Zaltrap (aflibercept), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909991039400; Zaltrap (aflibercept), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 8 ml, kod EAN 5909991039462. Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz:

- [REDACTED] Zaltrap® (aflibercept) w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę. Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, [REDACTED], Kraków - 28.11.2013.
- [REDACTED] D., Niewiara Ł., Kaczyński Ł., Rolka M., Zaltrap® (aflibercept) w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę. Analiza kliniczna, wersja 1.0, [REDACTED], Kraków - 28.11.2013.
- [REDACTED], Zaltrap® (aflibercept) w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0, [REDACTED], Kraków - 28.11.2013.
- [REDACTED], Zaltrap® (aflibercept) w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.0, [REDACTED], Kraków - 27.11.2013.

Do wniosku dołączono również m.in.: uzgodniony projekt opisu programu lekowego „Leczenie afliberceptem zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C 18 – C 20)”.

Ponadto, pismem z dnia 09.05.2014 r., znak: MZ-PLR-460-20251-7/MKR/14 oraz MZ-PLR-460-20251-8/MKR/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedłożoną przez Wnioskodawcę zaktualizowaną wersję analizy wpływu na budżet:

- [REDACTED] Zaltrap® (aflibercept) w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, [REDACTED], Kraków 2014.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Technologia medyczna będąca przedmiotem wniosku (Zaltrap, aflibercept) nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Rekomendacja nr 57/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 sierpnia 2011 r. oraz Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 71/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego.</p>	<p><u>Zalecenie:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady wykazana niewielka korzyść kliniczna z dodania bewacyzumabu do chemioterapii w leczeniu II linii przerzutowego raka jelita grubego nie równoważy ryzyka poważnych działań niepożądanych tego leku, nie uzasadnia również ponoszenia wysokich kosztów terapii przez płatnika publicznego.</p>	<p><u>Zalecenie:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wskazany trzyletni okres warunkowego finansowania świadczenia ze środków publicznych, podyktowany jest szybkim postępem w onkologii, a także systematycznie pojawiającymi się nowymi doniesieniami naukowymi i badaniami klinicznymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w raku jelita grubego. Po tym czasie powinna nastąpić weryfikacja decyzji refundacyjnej na podstawie uaktualnionej oceny farmakoekonomicznej oraz ewentualne dalsze negocjacje dotyczące ceny lub instrumentów dzielenia ryzyka dla bewacyzumabu.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenie:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem przyjęcia sposobu finansowania zapewniającego efektywność kosztową, nie mniejszą niż poziom rekomendowany przez WHO (3 x PKB per capita).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Bewacyzumab poprawia przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego średnio o ok. 5 miesięcy w porównaniu do innych stosowanych obecnie schematów chemioterapii.</p>	<p>—</p>

Pozostałe technologie alternatywne (irynotekan, kwas folinowy, fluorouracyl oraz oksaliplatyna w schematach chemioterapii FOLFIRI i FOLFOX-4) stosowane w II linii leczenia zaawansowanego, przerzutowego raka jelita grubego i odbytnicy - nie były przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

2.4. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10:	C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego C19 - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego C20 - Nowotwór złośliwy odbytnicy
-----------------------------	--

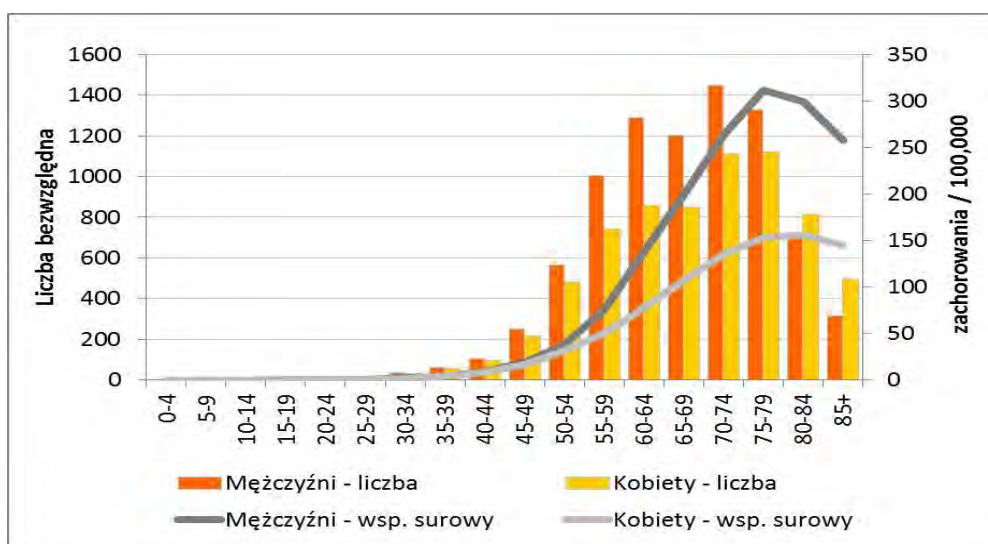
Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nowotwór jelita grubego (ang. *colorectal cancer*) jest to nowotwór występujący w obrębie **okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy**. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka *in situ*, CIS) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej) ¹.

Epidemiologia

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (660 000 przypadków, 10%) i drugim u kobiet (570 000 przypadków, 9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz Europie Zachodniej, a najniższą w Afryce i Południowo-Centralnej Azji. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600000 zgonów (8%).

W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50 roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60 roku życia). Ryzyko zachorowania raka jelita grubego wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.



Rysunek 1. Zachorowalność na nowotwory jelita grubego w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wiek

Źródło: KRN [<http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>]

¹ Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>, [dostęp: 01.04.2014]

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego wynosiła w 2010 roku 15800, z czego u mężczyzn prawie 8700 i ponad 7100 u kobiet. Od 1980 roku nastąpił prawie 4-krotny wzrost liczby zachorowań u mężczyzn i około 3-krotny u kobiet.

Raka okrężnicy (C18) rozpoznano w Polsce w 2010 roku u 9120 osób (mężczyźni — 4819; kobiety — 4301) i odnotowano 7061 zgonów z tego powodu (mężczyźni — 3768; kobiety — 3293). Rak okrężnicy oraz esicy (C18–C19) w 2010 roku stanowił ponad 7,5% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i ponad 6,5% u kobiet. Rozpoznanie to dotyczyło 10 072 osób (5384 mężczyzn i 4688 kobiet), odnotowano 7379 zgonów (mężczyźni — 3944, kobiety — 3435)².

Tabela 2. Liczba zachorowań na nowotwory jelita grubego w Polsce w podziale na kody rozpoznawcze wg ICD 10 i płeć w 2011 roku (na podstawie danych z Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie)

ICD 10	Nazwa rozpoznania	Liczba zachorowań	
		Kobiety	Mężczyźni
C18	Nowotwór złośliwy okrężnicy	4381	4811
C19	Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego	477	549
C20	Nowotwór złośliwy odbytnicy	2247	3461

Etiologia i patogeneza

Okolo 90% raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaków (stanów przedrakowych) mających makroskopowo postać polipa, które ulegają w ciągu 7-12 lat przemianie nowotworowej (rozrostowi komórek nabłonkowych ze zmianami dysplastycznymi). Ryzyko rozwoju raka zależy od kształtu, wielkości, liczby oraz budowy histopatologicznej polipów. Największe ryzyko rozwoju raka występuje w przypadku polipów o budowie kosmkowej (adenoma villosum) i szacuje się na 29-70% przypadków, w gruczolakach cewkowych (adenoma tubulare) rak rozwija się w 5-10% przypadków. Ważne znaczenie obok budowy histologicznej ma również wielkość zmiany. W polipie o średnicy <1 cm ryzyko wykrycia raka wynosi około 1%, przy polipie 1-2 cm ryzyko wzrasta do 10%, dla polipów >2 cm wynosi 45%. Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane³.

Wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego:

- o epidemiologiczne - wiek (szczyt zapadalności przypada na 75. rż.), masa ciała i aktywność fizyczna (większa zapadalność u osób z nadwagą i wykazujących małą aktywność fizyczną), rasa biała, czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy);
- o jelitowe - występowanie raka jelita grubego wśród krewnych 1. stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu), uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka [zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP, *familial adenomatous polyposis*), dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*)], występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego, stany zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna);
- o dietetyczne - zwiększona zawartość tłuszczów w posiłku (zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych); wpływ witamin, wapń (efekt protekcyjny), alkohol;
- o mieszane - obecność ureterosigmoidostomii (500-krotnie większe ryzyko rozwoju raka jelita grubego); przebyte cholecystektomii lub radioterapii (RTH).

Rak jelita grubego powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+ (*replication error positive*), związanym z mutacjami genów, między innymi *hMSH*, *hMLH1*, *PMS1* (tzw. *mismatch repair genes*, geny mutatorowe),

² Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>, [dostęp: 01.04.2014]

³ Kobus G., Łagoda K., Tyniewicka I., Częstość występowania raka i polipów jelita grubego u chorych zakwalifikowanych do diagnostycznej kolonoskopii, *Probl Hig Epidemiol* 2012;93(2):327-333

odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, *microsatellite instability*)⁴.

Klasyfikacja

Makroskopowo raki mogą przyjmować różne postacie. Klasyfikacja nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia z 2010 r. wyróżnia następujące typy wzrostu: egzofityczny/grzybiasty z dominującym wzrostem do światła jelita, endofityczny/wrzodziejący z dominującym wzrostem wewnątrz ściany jelita, pierścieniowy z okrężnym zajęciem ściany jelita/zwężający światło oraz typ rozlegle naciekający. W praktyce spotyka się postacie mieszane, gdy na wymienione wzory nakłada się owrzodzenie. Zaobserwowano tendencję do częstszego występowania nowotworów o egzofitycznym typie wzrostu proksymalnie od zagięcia śledzionowego okrężnicy, natomiast dystalnie - typu endofitycznego lub okrężnego.

Klasyfikacja WHO (4. edycja) wprowadziła nowy podział histologiczny raka:

- gruczolakorak (*adenocarcinoma*)
 - gruczolakorak sitowaty typu czopiatego (*cribriform comedo-type adenocarcinoma*),
 - rak rdzeniasty (*medullary carcinoma*),
 - rak mikrobrodawkowaty (*micropapillary carcinoma*),
 - gruczolakorak śluzowy (*mucinous adenocarcinoma*)
 - gruczolakorak ząbkowany (*serrated adenocarcinoma*),
 - rak sygnetowatokomórkowy (*signet ring cell carcinoma*);
- rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (*adenosquamous carcinoma*);
- rak wrzecionowatokomórkowy (*spindle cell carcinoma*);
- rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*);
- rak niezróżnicowany (*undifferentiated carcinoma*).

Gruczolakorak (*adenocarcinoma*) występuje w około 90% przypadków raka jelita grubego. Rzadsze warianty gruczolakoraka, poza odmienną budową charakteryzują się specyficznym profilem molekularnym. Niektóre podtypy mogą stanowić niezależne czynniki rokownicze, np. lepiej rokujący rak rdzeniasty czy gorzej rokujący rak sygnetowatokomórkowy.

Oprócz raka w jelicie grubym bardzo rzadko mogą występować inne nowotwory złośliwe lub potencjalnie złośliwe, takie jak guzy neuroendokryne, GIST (najczęściej w esicy, 1% wszystkich guzów typu GIST), mięsaki, chłoniaki (najczęściej B-komórkowe, głównie umiejscowione w kątnicy)⁵.

Obraz kliniczny

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Niezależnie od tych czynników, najczęściej występuje utajone krwawienie jelitowe i ból brzucha.

Do najczęstszych objawów raka odbytnicy i lewej połowy okrężnicy należy jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień - biegunka z dużą ilością śluzu lub zaparcia. W raku odbytnicy można wyczuć guz podczas badania *per rectum*. Krwotoki lub perforacje zdarzają się rzadko. W 6 % przypadków rak jelita grubego zaczyna się objawami niedrożności⁶. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.

⁴ Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013.

⁵ Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>, [dostęp: 01.04.2014]

⁶ Szczeklik A., Choroby wewnętrzne: Rak jelita grubego, tom I, Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005, 831 - 833.

Diagnostyka

Endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia) stanowi podstawę diagnostyki raka jelita grubego — umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne)⁷. Badanie histologiczne wycinka pobranego podczas kolonoskopii, a następnie całego wyciętego guza, jest podstawą do rozpoznania, określenia jego zróżnicowania oraz klasyfikacji⁸.

Do oceny zaawansowania procesu nowotworowego raka jelita grubego (w tym raka kątnicy, okrężnicy, esicy, zagięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy stosuje się klasyfikację TNM Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (UICC). Obecnie obowiązuje 7. edycja z 2010 roku.

System klasyfikacji TNM opiera się na 3 składowych: T – wielkości/rozległości guza pierwotnego; N – braku lub obecności oraz rozległości przerzutu do regionalnych węzłów chłonnych; M – braku lub obecności przerzutu odległego⁹.

Tabela 3. Stopniowanie raków odbytnicy i okrężnicy oraz odsetki 5-letnich przeżyć po operacji

Stopień	Klasyfikacja TNM	Opis	5-letnie przeżycie
0	Tis, N0, M0	rak ograniczony do błony śluzowej	100%
I	T1-T2, N0, M0	guz nieprzekraczający błony mięśniowej	85-100%
II	T3-T4, N0, M0	guz przekraczający ścianę jelita	50 - 80%
III	T1-T4, N1-N3	przerzuty w węzłach chłonnych	30 - 60%
IV	T1-T4, N0-N3, M1	przerzuty odległe	<5%

Leczenie nowotworów złośliwych jelita grubego

Zasadniczym sposobem leczenia raka jelita grubego jest resekcja guza połączona z usunięciem okolicznych węzłów chłonnych. W celu optymalizacji terapii u części chorych z miejscowo i regionalnie zaawansowaną chorobą leczenie operacyjne powinno być skojarzone z chemioterapią lub w przypadku raka odbytnicy – z radioterapią albo radiochemioterapią.

• Leczenie raka okrężnicy

U chorych w stadium operacyjnym leczenie polega na resekcji części jelita z guzem i przynajmniej 5 cm marginesem oraz limfadenektomii obejmującej węzły chłonne do poziomu odejścia głównego naczynia tętniczego, a także węzły chłonne budzące podejrzenia obecności przerzutów. Podstawowym wskazaniem do stosowania leczenia uzupełniającego jest III stopień zaawansowania nowotworu. U chorych z tej grupy zawsze stosuje się uzupełniającą CTH, o ile nie występują przeciwwskazania wynikające z obecności schorzeń współistniejących lub oczekiwanej długości życia¹⁰.

Tabela 4. Leczenie chorych na raka jelita grubego w stadium operacyjnym

Stopień zaawansowania	Chirurgia	Chemioterapia uzupełniająca
0 (Tis N0 M0, T1 N0 M0)	Resekcja miejscowa lub polipektomia	Brak wskazań
I (T2 N0 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	Brak wskazań
II (T3 N0 M0, T4 N0 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	U chorych z czynnikami ryzyka

⁷ Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013.

⁸ Szczekliki A., Choroby wewnętrzne: Rak jelita grubego, tom I, Kraków. Wyd. Medycyna Praktyczna, 2012:831-833

⁹ Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>, [dostęp: 01.04.2014]

¹⁰ Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013.

III (każde T N1-2 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	Schemat dwulekowy z oksaliplatyną (FOLFOX, FLOX) lub schematy oparte o 5-FU (zalecane wlewy ciągłe) bądź doustne fluoropirymidyny (kapecytabina)
-----------------------	---	--

Po wyłącznym leczeniu chirurgicznym, u około 50% chorych w stadium operacyjnym dochodzi do nawrotu. Chemioterapia uzupełniająca zmniejsza ryzyko nawrotu w tej grupie o około 15%. Wobec ograniczonej wartości czynników rokowniczych problemem pozostaje dobór chorych do leczenia uzupełniającego. Wyniki dużych badań randomizowanych oraz metaanalizy tych badań wskazują na znamienne korzyści z chemioterapii uzupełniającej u chorych w stopniu III oraz w stopniu II z kategorii wysokiego ryzyka nawrotu. **Tę grupę definiują następujące kryteria:** niski stopień zróżnicowania histologicznego (G3 i G4), guz T4, naciekanie naczyń, zabieg chirurgiczny z powodu niedrożności, perforacja guza T3. dodatkowo lub niepewne marginesy, ocena patologiczna mniej niż 12 węzłów chłonnych.

Stwierdzenie jakiegokolwiek z wymienionych czynników u chorych w stopniu II stanowi wskazanie do chemioterapii uzupełniającej¹¹.

Tabela 5. Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego (zalecenia PUO 2013)

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	co 14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.	
Kapecytabina	Kapecytabina	1250 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 x razy dziennie, dzień 1.–14.	Co 21 dni
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 1.	Co 14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
FOLFOXIRI	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.	co 14 dni
	Irynotekan	150 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30 min, dzień 1.	
	Oksaliplatyna	65 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 2. i 3.	
FOLFIRI	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 2. i 3.	co 14 dni
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 2. i 3.	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	
CAPOX (XE-LOX)	Irynotekan	180 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30–90 min, dzień 1.	co 21 dni
	Kapecytabina	850–1000 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 ą dziennie, dzień 1.–14.	
Monoterapia irynotekaniem	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	co 21 dni
Bewacyzumab z FOLFOX-4	Irynotekan	350 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	co 21 dni
	Bewacyzumab FOLFOX-4	10 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 30–90 min Dawkę leków typowe	co 14 dni

¹¹ Łacko A., Rak jelita grubego. Postępy Nauk Medycznych;2/2011:137-145

(w drugiej linii)			
Cetuksymab (w trzeciej linii)	Cetuksymab	Pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 2 h, a następnie 250 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	co 7 dni
Panitumumab (w trzeciej linii)	Panitumumab	6 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	co 14 dni

Leczenie raka odbytnicy

Leczenie chorych na raka odbytnicy wymaga współdziałania chirurga, radioterapeuty, onkologa klinicznego, radiologa i patologa — szczególnie ważna, poza chirurgią, jest rola radioterapii (RTH). Standardową metodą leczenia chirurgicznego raka odbytnicy jest całkowite wycięcie mezorektum (ang. Total mesorectal excision – TME) albo wycięcie miejscowe (z dostępu przez odbyt z dostępu tylnego albo drogą endoskopową (ang. Endoscopic microdissection – TEM)). Samodzielne leczenie operacyjne jest zalecane wyłącznie u chorych z nowotworem we wczesnym zaawansowaniu (T1-2, niektóre przypadki T3, N0). Większe zaawansowanie miejscowe guzów zlokalizowanych poniżej załamka otrzewnej: cecha T3-T3b w badaniu rezonansem magnetycznym (MR) oraz niektóre przypadki T4 (naciek ograniczony do pochwy lub otrzewnej, N0), stanowi wskazanie do radio- lub radiochemioterapii przedoperacyjnej, która zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego. Prosty i dobrze tolerowanym schematem napromieniania jest podanie 25 Gy w 5 frakcjach po 5 Gy. Porównywalną skuteczność ma wydłużona radioterapia (46-59 Gy we frakcjach 1,8-2 Gy) samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią z 5-FU.

Roli uzupełniającej CTH w raku odbytnicy nie zdefiniowano — stosuje się ją jednak na ogół w tym samym wskazaniu jak w raku okrężnicy, zwłaszcza u chorych poddawanych tylko przedoperacyjnej RTH. Łączny czas trwania leczenia systemowego (przedoperacyjnej lub pooperacyjnej CRTH — jeśli były stosowane — oraz uzupełniającej CTH) nie powinien przekraczać 6 miesięcy. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi jedyną możliwością adiuwantowej CTH jest podawanie fluorouracylu i folinianu wapniowego — najlepiej w postaci wydłużonych wlewów dożylnych.

Zasady leczenia chirurgicznego choroby przerzutowej są podobne jak raka okrężnicy. U chorych na uogólnionego raka odbytnicy, których przewidywany czas przeżycia nie przekracza 3 miesięcy, należy wykonać paliatywne zabiegi endoskopowe (udrażniające, tamujące krwawienie) w zależności od dominujących objawów. Jeżeli spodziewany czas przeżycia jest dłuższy, należy rozważyć paliatywne leczenie operacyjne (wycięcie ogniska pierwotnego lub wyłonienie stomii), gdy chory zgłasza dolegliwości. Alternatywnym postępowaniem może być paliatywne napromienianie okolicy guza pierwotnego i po krótkiej przerwie rozpoczęcie chemioterapii paliatywnej^{12,13}.

Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ~45% (w Polsce tylko 25%)¹⁴.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania,	Zaltrap , aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909991039400; Zaltrap , aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 8 ml, kod EAN 5909991039462.
--	--

¹² Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013.

¹³ Łacko A., Rak jelita grubego. Postępy Nauk Medycznych;2/2011:137-145

¹⁴ Szczeklik A., Choroby wewnętrzne: Rak jelita grubego, tom I, Kraków. Wyd. Medycyna Praktyczna, 2012:831-833.

EAN	
Kod ATC	L01XX44 (leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe)
Substancja czynna	Aflibercept
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Aflibercept działa jako rozpuszczalny fałszywy receptor wiążący się z VEGF-A, przy czym cechuje się większym powinowactwem niż natywne receptory oraz związane ligandy PIGFi VEGF-B. Poprzez działanie jako pułapka ligandów, aflibercept zapobiega wiązaniu endogennych ligandów do ich pokrewnych receptorów i dzięki temu blokuje sygnalizację poprzez receptory. Aflibercept blokuje aktywację receptorów VEGF i proliferację komórek śródbłonna, hamując wzrost nowych naczyń krwionośnych dostarczających guzowi tlen i składniki odżywcze. Aflibercept wiąże się z ludzkim VEGF-A (stała dysocjacji w stanie równowagi KD wynosi 0,5 pM dla VEGF-A165 i 0,36 pM dla VEGF-A121), ludzkim PIGF (KD wynosi 39 pM dla PIGF-2) oraz ludzkim VEGF-B (KD wynosi 1,92 pM) tworząc stabilne obojętne kompleksy bez wykrywalnej aktywności biologicznej.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego - Zaltrap® (aflibercept) - czerwiec 2013

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	01 luty 2013
Wnioskowane wskazanie *	[Redacted]
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu leczniczego ZALTRAP, podawanego w infuzji dożylniej przez 1 godzinę wynosi 4 mg/kg masy ciała, po czym stosuje się schemat FOLFIRI. Powyższy sposób podawania uważa się za jeden cykl leczenia. W skład schematu FOLFIRI wchodzi podanie irynotekanu w dawce 180 mg/m ² pc. w infuzji dożylniej przez 90 minut i równocześnie kwasu folinowego (roztwór racemiczny) w dawce 400 mg/m ² pc. w infuzji dożylniej przez 2 godziny w dniu 1. przy użyciu wenflonu dożylnego typu Y, po czym podaje się 5-fluorouracyl (5-FU) w dawce 400 mg/m ² pc. w bolusie dożylnym, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m ² pc. w ciągłej infuzji dożylniej

	przez 46 godzin. Cykl leczenia powtarza się co 2 tygodnie. Leczenie produktem leczniczym ZALTRAP należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	—
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na afibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Podawanie do oka i (lub) do ciała szklistego z uwagi na właściwości hiperosmotyczne produktu leczniczego ZALTRAP
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE
* wskazanie rejestracyjne pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego: ZALTRAP jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z irynotekaniem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (ang. MCRC, metastatic colorectal cancer), w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę.	

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego - Zaltrap® (afibercept) - czerwiec 2013

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Zaltrap (afibercept), 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909991039400 - [redacted] Zaltrap (afibercept), 1 fiolka a 8 ml, kod EAN 5909991039462 - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 9. Najważniejsze elementy programu lekowego zaakceptowanego przez MZ

Nazwa programu	„Leczenie afiberceptem zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C 18 – C 20)”.
Cel programu	1. Wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. 2. Wydłużenie czasu do progresji choroby. 3. Zmniejszenie nasilenia objawów u chorych z rakiem jelita grubego i odbytnicy

	z przerzutami.
Kryteria włączenia do programu	[Redacted text]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted text]
Dawkowanie i sposób podawania	[Redacted text]

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia afliberceptem:</p> <p>[Redacted text]</p> <p>Monitorowanie skuteczności leczenia afliberceptem:</p> <p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p>	<p>—</p>

Źródło: uzgodniony projekt opisu programu lekowego „Leczenie afliberceptem zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C 18 – C 20)”.

W tabeli poniżej przedstawiono różnice w projekcie opisu programu lekowego przekazanym do MZ dn. 29 listopada 2013 r. wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zaltrap (aflibercept) a opisem programu lekowego uzgodnionym z wnioskodawcą dn. 11.03.2014.

Tabela 10. Różnice w projekcie opisu programu lekowego przekazanym do MZ dn. 29 listopada 2013 r. a opisem programu lekowego uzgodnionym z wnioskodawcą dn. 11.03.2014.

Projekt opisu programu lekowego przekazany do MZ we wniosku refundacyjnym z dn. 29 listopada 2013 r	Opis projektu programu lekowego z dn. 11.03.2013 zaakceptowany przez MZ	Uwagi
Kryteria kwalifikacji		

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, stosowane są trzy leki ukierunkowane molekularnie, przeciwciała monoklonalne: anty-VEGF – **bewacyzumab** (w skojarzeniu z FOLFOX-4 w II linii leczenia mCRC po niepowodzeniu chemioterapii opartej na irynotekanie i fluoropirymidynie oraz anty-EGFR – **cetuksymab** i **panitumumab** (monoterapia III linii mCRC, po niepowodzeniu chemioterapii z zastosowaniem irynotekanu i oksaliplatyny, w podgrupie pacjentów z genem KRAS typu dzikiego).

Różnice pomiędzy obowiązującym opisem programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” (z Obwieszczenia MZ z dn. 23 kwietnia 2014), a opisem programu lekowego uzgodnionym z wnioskodawcą dn. 11.03.2014 i przesłanym przez MZ dn. 07.04.2014 r., przedstawiono w załączniku nr 5.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z przerzutową postacią raka jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę w I linii leczenia, w związku z czym, aflibercept może być stosowany wyłącznie w II linii leczenia

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących aktualnie stosowanych/zalecanych technologii alternatywnych stosowanych w II linii leczenia u dorosłych pacjentów z przerzutową postacią raka jelita grubego i odbytnicy (opis wytycznych znajduje się w tabeli nr 11), wymienić można:

- bewacyzumab + FOLFOX-4 (PUO 2013, ESMO 2010, ESMO 2012, NCCN 2013);
- bewacyzumab + 5-FU/fofinian wapnia/oksaliplatyna (SIGN 2011);
- irynotekan w monoterapii (NICE 2011, ESMO 2010, ESMO 2012, NCCN 2013, SIGN 2011);
- cetuksymab w monoterapii (ESMO 2012);
- FOLFIRI (PUO 2013, NICE 2011, ESMO 2010, ESMO 2012, NCCN 2013);
- FOLFIRI +panitumumab (ESMO 2012);
- fluorouracyl + irynotekan (ESMO 2012);
- FOLFIRI/irynotekan + cetuksymab/panitumumab/bewacyzumab (NCCN 2013);
- FOLFOX/CAPOX + cetuksymab/panitumumab/bewacyzumab (NCCN 2013);
- FOLFOX-4 (NCCN 2013);
- CAPOX (NCCN 2013).

Aktualna praktyka kliniczna leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce, według opinii ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej (tabela nr 12), opiera się schemacie FOLFIRI lub FOLFOX oraz substancji bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX. U części chorych stosowany jest także schemat XELOX oraz monoterapia irynotekaniem i pochodnymi fluoropirymidyn (fluorouracyl i kapecytabina).

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii w leczeniu systemowym przerzutowego raka jelita grubego zalecana jest terapia sekwencyjna, obejmująca co najmniej 2 linie leczenia. Oznacza to zastosowanie programu z irynotekaniem w I linii, a z oksaliplatyną w II linii, lub odwrotnie (standardowy sposób postępowania). Oksaliplatynę należy zawsze kojarzyć z fluoropirymidyną, jest dopuszczalne natomiast zastosowanie irynotekanu w monoterapii w II linii.

W związku z powyższym, do technologii alternatywnych zalecanych do stosowania w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, możliwych do zastosowania w II linii leczenia raka jelita grubego po niepowodzeniu terapią opartą na oksaliplatynie, należą:

- **FOLFIRI** (kwas folinowy, fluorouracyl oraz irynotekan), po zastosowaniu schematów: FOLFOX, XELOX, CAPOX w I linii leczenia;
- **FOLFIRI + bewacyzumab**, po zastosowaniu schematów: FOLFOX, CAPOX w I linii leczenia;
- **irynotekan w monoterapii**, po zastosowaniu schematów: FOLFOX, CAPOX w I linii leczenia.

Szczegółowe wskazania do stosowania produktów leczniczych wchodzących w skład ww. schematów terapeutycznych są następujące:

Bewacyzumab: w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (...).

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin [<http://www.ema.europa.eu/ema/>]

Irynotekan: stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka jelita grubego i odbytnicy.

- w monoterapii, u pacjentów po niepowodzeniu terapii 5-fluorouracylem.
- w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym, u pacjentów nieleczonych uprzednio chemioterapią w zaawansowanym stadium choroby.

Lek Irinotecan medac w skojarzeniu z cetuksymabem jest stosowany w leczeniu pacjentów z rozсіяną postacią raka jelita grubego i odbytnicy, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu. Lek Irinotecan medac w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest stosowany w leczeniu pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rozсіяną postacią raka jelita grubego lub odbytnicy.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Irinotecan medac - 13.03.2010r [<http://www.urpl.gov.pl/>]

Oksaliplatyna: w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana dostosowania w:

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego,
- leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi - 22.09.2013 [<http://www.urpl.gov.pl/>]

Fluorouracyl: stosuje się w leczeniu paliatywnym nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka okrężnicy i piersi, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord - 24.03.2010 [<http://www.urpl.gov.pl/>]

Kwas folinowy: ochronnie podczas stosowania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat w celu zmniejszenia toksyczności cytostatyku oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego (trymetreksat, trymetoprym, pirymetamina) u pacjentów dorosłych i u dzieci;

- w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego LEUCOVORIN Ca TEVA- 17.05.2010r. [<http://www.urpl.gov.pl/>]

Substancje czynne określone powyżej jako technologie alternatywne dla produktu Zaltrap, znajdują się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 roku, stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r.

Status refundacyjny powyższych substancji przedstawiono w załączniku nr 6.

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po wcześniejszym stosowaniu schematów chemioterapii obejmujących oksaliplatynę

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Nowotwory układu pokarmowego. Rak okrężnicy, rak odbytnicy	Polska Unia Onkologii (PUO) 2013	<p>Leczenie systemowe przerzutowego raka jelita grubego Zastosowanie chemioterapii zawierającej fluorouracyl u chorych na nieoperacyjnego raka okrężnicy lub odbytnicy w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, zmniejsza względne ryzyko zgonu o 35% oraz zwiększa odsetek przeżyć 1-roczych o 16% i medianę czasu przeżycia o 3,7 miesiąca. Zasadniczy wpływ na wydłużenie czasu przeżycia chorych ma przede wszystkim wykorzystanie terapii sekwencyjnej, obejmującej przynajmniej 2 rzuty leczenia. Stosowanie programu z irynotekaniem w pierwszej, a z oksaliplatyną w drugiej linii, lub odwrotnie, jest standardowym sposobem postępowania pozwalającym na uzyskanie mediany czasu przeżycia chorych wynoszącej około 21 miesięcy. Oksaliplatynę należy zawsze skojarzyć z fluoropirymidyną, natomiast w drugiej linii dopuszczalna jest monoterapia irynotekaniem. Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni fluorouracylem z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną.</p> <p>Leczenie I linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy Obecnie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie w pierwszej linii leczenia schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX). Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest polecane. Schemat CAPOX, mimo że w porównaniu z programem FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie nieco mniejszej liczby odpowiedzi bezpośrednich, charakteryzuje się podobną skutecznością zarówno w odniesieniu do czasu wolnego od progresji, jak i czasu przeżycia całkowitego.</p> <p>Leczenie drugiej linii Bewacyzumab dodany do chemioterapii FOLFOX-4 u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną i irynotekaniem wydłuża czas przeżycia całkowitego (mediana — 12,9 wobec 10,8 miesiąca i znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 25%).</p> <p>Leczenie trzeciej linii Cetuksymab zastosowany w monoterapii w trzeciej linii leczenia poprawia parametry dotyczące przeżycia u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną w porównaniu z leczeniem objawowym (mediana czasu przeżycia całkowitego — 9,5 wobec 4,8 miesiąca, znamienna redukcja względnego ryzyka zgonu o 45%) oraz poprawia jakość życia.</p>
Wielka Brytania	Wytyczne kliniczne - Rak jelita grubego: diagnostyka i leczenie raka jelita grubego	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011	<p><u>Chemioterapia stosowana w przypadku zaawansowanego i przerzutowego raka jelita grubego</u> Oksaliplatyna i irynotekan mają istotne znaczenie w leczeniu raka jelita grubego - zarówno w połączeniu z fluoropirymidyną, a także jako monoterapia irynotekaniem. U pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego należy rozważyć jedną z następujących sekwencji chemioterapii, o ile nie są przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX (kwas folinowy + fluorouracyl+ oksaliplatyna) jako leczenie pierwszego rzutu a następnie monoterapia irynotekaniem jako leczenie drugiej linii lub • FOLFOX jako leczenie pierwszego rzutu, a następnie <u>FOLFIRI (kwas foliowy, fluorouracyl oraz irynotekan) jako leczenie drugiego rzutu</u> lub • XELOX (kapecytabina oraz oksaliplatyna) jako leczenia pierwszego rzutu, a następnie FOLFIRI jako leczenie drugiego rzutu.

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	Zaawansowany raka jelita grubego. Wytyczne praktyki klinicznej	European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010	<p>Chemioterapia drugiej linii powinna być stosowana u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, z zachowaniem odpowiedniego funkcjonowania narządów.</p> <p>U pacjentów, u których nieskuteczna okazała się fluoropirymidyna w monoterapii, leczenie drugiego rzutu musi składać się z kombinacji z oksaliplatyny lub irynotekanu. U pacjentów, u których nieskuteczny okazał się schemat FOLFOX lub CAPOX, jako terapię drugiego rzutu zaleca się schemat oparty irynotekanie (irynotekan w monoterapii lub FOLFIRI).</p> <p>U chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego zaleca się ponadto stosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) oraz przeciw receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), w połączeniu z chemioterapią. <u>Bewacyzumab (anty-VEGF) poprawia przeżycie i przeżycie wolne od progresji w połączeniu z FOLFOX w leczeniu drugiego rzutu.</u></p> <p>Przeciwciała anti-EGFR (panitumumab i cetuksymab) są aktywne jako monoterapia w przerzutowym CRC. Aktywność anti-EGFR jest ograniczona do nowotworów z mutacją KRAS.</p>
Europa	Wytyczne dotyczące postępowania z pacjentami z rakiem jelita grubego i odbytu. Spersonalizowane podejście do podejmowania decyzji klinicznych	European Society for Medical Oncology (ESMO) 2012	<p>Leczenie drugiego rzutu jest zależne od wyboru schematu leczenia w leczeniu pierwszego rzutu. Jednak niektóre środki mogą i powinny być ponownie wykorzystane w drugim i kolejnych liniach leczenia, pomimo stwierdzonej oporności w pierwszym rzucie. Dotyczy to 5 - FU i bewacyzumabu.</p> <p>Zalecane schematy w II leczenia zaawansowanego raka jelita grubego:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 - FU i bewacyzumab mogą być kontynuowane przez pierwszą i drugą linię leczenia, z uwagą by irynotekan i oksaliplatynę stosować wymiennie. FU / oksaliplatyna a następnie FU / irynotekan lub odwrócona sekwencja FOLFOX i bewacyzumab w II linii leczenia jest lepszy pod względem PFS i OS w porównaniu z FOLFOX po niepowodzeniu FU / irynotekaniem Po skojarzonej chemioterapii z zastosowaniem bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia, aflibercept i bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią drugiego rzutu są aktywne przy wzroście PFS i OS Dla pacjentów z mutacją KRAS, nie leczonych wcześniej przeciwciałami anti EGFR, zalecany jest cetuksymab z irynotekaniem lub w monoterapii lub panitumumab skojarzony z FOLFIRI lub w monoterapii.
USA	Wytyczne praktyki klinicznej - rak jelita grubego	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	<p>Chemioterapia w zaawansowanym i/lub przerzutowym raku jelita grubego:</p> <p>Obecnie zalecane postępowanie w zaawansowanym, przerzutowym raku jelita grubego obejmuje chemioterapeutyki stosowane w skojarzeniu lub w monoterapii: 5-FU/LV, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatyna, bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab, ziv-aflibercept i regorafenib.</p> <p>Terapia po progresji choroby:</p>

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		2013	<p>Decyzje dotyczące leczenia po progresji choroby przerzutowej zależą od wcześniejszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów, którzy otrzymywali leczenie I rzutu oparte na schemacie CAPOX lub FOLFOX, rekomendowaną opcją jest zastosowanie schematu FOLFIRI/irynotekan w monoterapii lub w skojarzeniu z cetuksymabem/panitumumabem (guz z mutacją KRAS)/bewacyzumabem/afliberceptem. U pacjentów, którzy otrzymywali leczenie I rzutu oparte na schemacie FOLFIRI, rekomendowaną opcją jest zastosowanie schematu FOLFOX lub CAPOX samego lub w połączeniu bewacyzumabem, cetuksymabem lub panitumumabem + irynotekaniem/cetuksymaemb lub panitumumabem w monoterapii. U pacjentów, którzy otrzymywali w terapii I rzutu 5-FU/LV lub kapecytabinę bez oksaliplatyny lub irynotekanu, zalecanymi opcjami leczenia po pierwszej progresji choroby są: FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI, irynotekan w monoterapii lub w połączeniu z oksaliplatyną (IROX). Ponadto możliwe jest zastosowanie chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem lub ziv - afliberceptem.
Szkocja	Diagnostyka i leczenie raka jelita grubego	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2011	<p>Drugą linię chemioterapii należy rozważyć u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z dobrym stanem sprawności i zachowaną odpowiednią funkcją narządów.</p> <p><u>Irnotekan powinien być stosowany jako leczenie drugiego rzutu po zastosowaniu oksaliplatyny w pierwszej linii (lub odwrotnie).</u></p> <p>Wybór chemioterapii drugiego rzutu u pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy i odbytnicy powinien zależeć od kondycji pacjenta, chorób współistniejących i wcześniejszej ekspozycji na chemioterapię.</p> <p><u>Stosowanie bewacyzumabu w drugiej linii leczenia w połączeniu z 5-FU/folinianem wapnia / oksaliplatyną, poprawia przeżycie wolne od progresji</u></p>

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	„U chorych na zaawansowanego (stadium uogólnienia) raka jelita grubego obecnie w Polsce stosowana jest wyłączna chemioterapia (schematy FOLFIRI lub FOLFOX oraz monoterapia irynotekaniem) oraz – u części chorych –	„Stosowanie afliberceptu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI (druga linia leczenia chorych na raka jelita grubego) może zastąpić wyłączną chemioterapię według schematu FOLFIRI.”	„Najtańszą technologią – stosowaną w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego – jest chemioterapia (schemat FOLFIRI lub irynotekan w monoterapii).”	„Opracowanie Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego – 2013 (rozdział Rak Jelita Grubego) wskazuje, że – spośród obecnie dostępnych metod – w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego	„t.j. w punkcie „Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX (program lekowy)."			raka jelita grubego najskuteczniejszą jest chemioterapia (schematy FOLFIRI lub FOLFOX – w zależności od leczenia pierwszej linii oraz chemioterapia według schematu FOLFOX łącznie z bewacyzumabem)."	
	<p>„II rzut leczenia: FOLFOX lub FOLFIRI lub FOLFOX + Avastin. Większość chorych ma stosowaną chemioterapię FOLFOX/FOLFOX + Avastin. Leczenie to konkuruje wyłącznie z FOLFIRI (kryteria dostępne) i może wiązać się z wysokim współczynnikiem zastępowalności terapii (ok 50% chorych kwalifikowanych obecnie do FOLFIRI będzie spełniać kryteria tak opisanego programu.”</p>	<p>„Stosowanie chemioterapii FOLFIRI u 50% chorych może być zastąpione wnioskowaną technologią.”</p>	<p>„Określając populację jako II rzut leczenia po niepowodzeniu FOLFOX - najtańszym sposobem leczenia jest komparator FOLFIRI.”</p>	<p>„Określając populację jako II rzut leczenia po niepowodzeniu FOLFOX - najtańszym sposobem leczenia jest FOLFIRI + Zaltrap .”</p>	<p>„FOLFIRI lub ewentualnie FOLFIRI + Zaltrap (zalecenia ESMO). Zalecenia krajowe nie wskazują jednoznacznej opinii nt przedmiotowego leku.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„1. bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX (według aktualnego programu lekowego) - w mojej ocenie dotyczyć może jedynie około 10-20% chorych leczonych w Polsce w wymienionym wskazaniu (...).” 2. Chemioterapia dwulekowa</p>	<p>„Chemioterapia dwulekowa według programu FOLFIRI (lub zbliżony program z udziałem irynotekanu)-ok.20% chorych. Terapię dwulekową z udziałem bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX nie może zostać zastąpiona w sposób</p>	<p>Najtańsze technologie (...) w kolejności wzrastającej: 1. najlepsze leczenie objawowe; 2. monoterapia fluoropirymidynami (fluorouracyl lub kapecytabina); 3. dwulekowa chemioterapia</p>	<p>Najskuteczniejszą metodą leczenia wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jest terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z programem FOLFOX (...).”</p>	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Viamedica Gdańsk 2013, podają następujące terapie II linii chemioterapii paliatywnej u chorych na uogólnionego raka jelita grubego: 1. bewacyzumab +</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>według programu FOLFOX - ok.20% chorych.</p> <p>3. Chemioterapia dwulekowa według programu XELOX - ok.10% chorych.</p> <p>4. Chemioterapia dwulekowa według programu FOLFIRI (lub zbliżony program z udziałem irynotekanu)- ok.20% chorych.</p> <p>5. Monoterapia z zastosowaniem pochodnych fluoropirymidyn (fluorouracylu lub kapecytabiny) - ok 10% chorych</p> <p>6. Leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych (...).</p> <p>7. Najlepsze leczenie objawowe - ok. 20-30% chorych</p>	<p>bezpośredni przez wnioskowaną nową metodę leczenia, ze względu na odmienny program chemioterapii (aflibercept w skojarzeniu z FOLFIRI). Oczywiście, wprowadzenie nowej metody leczenia będzie wiązać się ze zmianami paradygmatu chemioterapii paliatywnej zarówno w I linii jak również w II linii leczenia w skali całego kraju. Ponadto sposób leczenia paliatywnego zależeć będzie od ewentualnego stosowania terapii uzupełniającej, jej składu i upływu czasu od jej zakończenia do nawrotu choroby w postaci przerzutów odległych. Biorąc pod uwagę wymienione wyżej aspekty, długofalowe skutki wprowadzenia w/w nowej metody leczenia obecnie są, w mojej ocenie, bardzo trudne do oszacowania.</p>	FOLFIRI lub FOLFOX."		<p>chemioterapia FOLFOX-4 wydłuża czas przeżycia całkowitego;</p> <p>2. Kontynuowanie bewacyzumabu po progresji choroby w trakcie leczenia I linii ze zmianą chemioterapii wpływa na niewielkie wydłużenie przeżycia całkowitego;</p> <p>3. Aflibercept + chemioterapia FOLFIRI wpływa na nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.</p>

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Aflibercept może być stosowany u dorosłych pacjentów z przerzutową postacią raka jelita grubego i odbytnicy (IV stadium zaawansowania klinicznego), po wcześniejszym stosowaniu schematów chemioterapii obejmujących oksaliplatynę. [redacted]

[redacted] Oznacza to, że aflibercept stosowany może być w drugiej linii leczenia, w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI [redacted]

W celu wyboru komparatora, wnioskodawca zdefiniował następujące schematy chemioterapii stosowane w II linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

z spośród których, podmiot odpowiedzialny uznał zasadne [redacted]

Zestawienie technologii wybranych przez wnioskodawcę, stosowanych w II linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego oraz kryteriów decydujących o odrzuceniu lub przyjęciu wyżej wymienionych technologii jako komparatorów, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Zestawienie schematów stosowanych w II linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Schemat chemioterapii	Uwzględniony komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text block]

Uwzględniając powyższe fakty, możliwe jest uznanie [Redacted]
jako komparatorów dla technologii lekowej Zaltrap (aflibercept).

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

[Redacted text block]

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research).

[Redacted text block]

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, EPAR) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Dodatkowo analityk AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w AKL Wnioskodawcy.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Strategię wyszukiwania Wnioskodawcy uznano za wystarczająco czułą biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych i przeszukane serwisy internetowe oraz zastosowane filtry.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po poprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę w I linii leczenia	—	Zgodne z wnioskiem
Interwencja	Aflibercept stosowany w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI	—	Zgodne z wnioskiem
Komparatory		—	Brak uwag
Punkty końcowe		—	Brak uwag
Typ badań		—	Brak uwag
Inne kryteria	Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	—	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku zastosowania podstawowej strategii wyszukiwania w zalecanych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie [redacted]

[redacted]

[redacted]

Badania włączone do analizy:

[redacted]

Ograniczenia przeprowadzonej analizy zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
	<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	
[Redacted]				
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	

Tabela 16. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Tabela 17. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST

Odpowiedź	Opis
Całkowita odpowiedź (z ang. Complete Response, CR)	Ustąpienie wszystkich zmian docelowych
Częściowa odpowiedź (z ang. Partial Response, PR)	Zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych
Stabilizacja choroby (z ang. stable disease, StD)	Odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD
Progresja choroby (z ang. progressive disease, PD)	Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian

Tabela 18. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod

Stopień	Opis
0	Bezobjawowy. Pełna aktywność.
1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę.
2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku
3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku.
4	Przebywa cały czas w łóżku.
5	Zgon.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono ocenę metody randomizacji włączonych badań, zaślepienie i maskowanie próby oraz opisanie utraty pacjentów z badania. Ocenę jakości badania przeprowadzono z zastosowaniem skali Jadad. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Ograniczenia przeprowadzonej analizy zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

[Redacted text block]

Ograniczenia jakości badań zidentyfikowane przez AOTM:

[Redacted text block]

- W analizie klinicznej Wnioskodawcy przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej dla badania I fazy [Redacted], których nie uwzględniono w AWA. Decyzję uzasadniono niską wiarygodnością wyników spowodowaną faktem, iż celem badań I fazy jest ocena bezpieczeństwa badanej substancji.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakościowa oraz ilościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W analizie skuteczności klinicznej wnioskodawcy oceniano [Redacted] jako punkty końcowe badania [Redacted]

Pogrubioną czcionką wyróżniono istotne statystycznie wyniki.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Porównanie	Szacowany parametr
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Porównanie	Interwencja		Kontrola		Szacowany parametr
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]				

[Redacted]

[Redacted]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 27. Przedwczesne zakończenie leczenia wraz z przyczynami, [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Poszczególne działania niepożądane (AEs) [redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie	Interwencja		Kontrola		[Redacted]
	n	N	n	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zaltrap®

Najczęściej obserwowane działania niepożądane (wszystkich stopni ciężkości, częstość występowania $\geq 20\%$) zgłaszane z częstością o przynajmniej 2% większą dla schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do schematu placebo/FOLFIRI w kolejności malejącej częstości występowania to leukopenia, biegunka, neutropenia, białkomocz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), nadciśnienie tętnicze, utrata masy ciała, zmniejszenie łaknienia, krwawienia z nosa, ból brzucha, zaburzenia głosu, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ból głowy.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do trwałego odstawienia leku u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI to zaburzenia naczyniowe (3,8%), w tym nadciśnienie tętnicze (2,3%), zakażenia (3,4%), osłabienie/zmęczenie (1,6%; 2,1%), biegunka (2,3%), odwodnienie (1%), zapalenie jamy ustnej (1,1%), neutropenia (1,1%), białkomocz (1,5%) i zatorowość płucna (1,1%).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie danych z URPL, FDA i EMA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania afliberceptu w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego, Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. European Medicines Agency) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. Food and Drug Administration).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu aflibercept.

Według danych zamieszczonych na stronach Food and Drug Administration (FDA) (FDA 2012) podczas stosowania Zaltrapu mogą pojawić się ciężkie lub śmiertelne krwawienia, więc nie zaleca się podawania preparatu chorym z ciężkimi krwotokami. Podano także, że leczenie afliberceptem należy przerwać w przypadku wystąpienia u chorych perforacji przewodu pokarmowego. Ponadto powinno się zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami gojenia się ran – podawanie leku należy wstrzymać co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i wznowić po całkowitym wygojeniu się ran.

W European database of suspected adverse drug reaction report, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 863 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii afliberceptem. Do najczęstszych należały: zaburzenia związane z oczami (50,6% chorych), zakażenia i zarażenia (19,2%) oraz zaburzenia ogólne i w miejscu podania (16,7%) (EMA 2013, EudraVigilance 2013).

Komentarz AOTM: W raporcie dotyczącym oceny bezpieczeństwa preparatu Zaltrap przeprowadzonym przez EMA na podstawie wyników badania VELOUR, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) ocenił ogólną toksyczność afliberceptu w badanej terapii skojarzonej za znaczącą, a u niektórych chorych ostatecznie prowadzącą do przerwania terapii. Działania niepożądane doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia u 26,8% pacjentów w ramieniu afliberceptu w porównaniu do 12,1% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Jednak pomimo stwierdzenia dużej toksyczności afliberceptu, stosowanie wnioskowanej technologii medycznej wiąże się z małą, ale istotną klinicznie przewagą przeżycia całkowitego. Ostatecznie Komitet uznał korzyści wynikające ze stosowania afliberceptu za przewyższające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych¹⁵.

¹⁵ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002532/WC500139710.pdf

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Wyniki analizy skuteczności:

[redacted] [redacted] [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Wyniki analizy bezpieczeństwa:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 32. Opublikowane analizy ekonomiczne.

Badanie/ sponsor	Kraj/warunki	Porównania/ populacja	Metodyka	Wyniki/Wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* [REDACTED]

Komentarz AOTM:

Różnice między wynikami przedstawionymi w publikacji [REDACTED] a prezentowanymi w analizie ekonomicznej dla produktu Zaltrap, najprawdopodobniej wynikają z wykorzystania badania ML18147 (Bennouna J et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):29-37) jako źródła danych dla bewacyzumabu. W badaniu ML18147 bewacyzumab był stosowany w dawce 5 mg/kg/14 dni, czyli w dawce dwukrotnie niższej niż w obowiązującym aktualnie programie lekowym dla produktu Avastin.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Zaltrap® (aflibercept) w ramach programu lekowego finansowanego z budżetu płatnika publicznego, w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI, u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (mCRC), w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu w pierwszym rzucie leczenia schematu zawierającego oksaliplatynę”.

Technika analityczna

Wykonano analizę [REDACTED]

Porównywane interwencje

Komparatorami dla rozważanej interwencji (aflibercept + FOLFIRI) były:

[REDACTED]

• [REDACTED];

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ+P).

Horyzont czasowy

[REDACTED]

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów

[Redacted text block]

Tabela 33. Cena produktu leczniczego Zaltrap (afibercept).

	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa (2013)	Limit finansowania	Dopłata pacjenta	Cena brutto za 1mg	Cena brutto za 1mg*
Zaltrap® 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zaltrap® 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Użyteczność

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Model

Analizę wykonano w oparciu o [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości metodą

Tabela 34. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted content]

4.3. Ocena modelu wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak/Nie	[Redacted content]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	

Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	Tak	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

Uwagi AOTM

Dane kosztowe

1. [redacted]
[redacted]
najprawdopodobniej posiada niższą rzeczywistą cenę niż ta przedstawiona na obwieszczeniu MZ (co sugerować może analiza danych refundacyjnych przedstawiona w komunikacie DGL: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043>).
2. Brak możliwości zweryfikowania danych uzyskanych na podstawie centralnego modelu ekonomicznego dla leku Zaltrap®; [redacted]
3. Według ERG (Evidence Review Group) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Odsetek 5- letniego przeżycia u pacjentów z rakiem odbytnicy i okrężnicy w stopniu IV (według Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.) wynosi około 6%

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania aflibercept + FOLFIRI

Efekty zdrowotne*			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)			
Czas wolny od progresji choroby [lata]			
Liczba lat życia (LY)			

*podane wartości są zdyskontowane - 3,5%;

Tabela 37. Zestawienie kosztów dla aflibercept + FOLFIRI

Kategoria kosztów			
Perspektywa NFZ			
Perspektywa NFZ+ pacjent			

Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr		
Różnica wyników zdrowotnych		
Perspektywa NFZ		
Różnica kosztów [zł]		
ICUR [zł/QALYG]		
ICER [zł/LYG]		
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent		
Różnica kosztów [zł]		
ICUR [zł/QALYG]		
ICER [zł/LYG]		

4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania: [Redacted]

[Redacted text block]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania: [Redacted]

[Redacted text block]

Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania: [Redacted]

[Redacted text block]

4.4.4. Obliczenia własne Agencji

Brak

4.5. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna została wykonana w [Redacted]
[Redacted] dla porównania terapii aflibercept + FOLFIRI [Redacted]
[Redacted]

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by yellow bars.]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Zaltrap® (aflibercept) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie afliberceptem zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Zgodnie z projektem programu lekowego z zastosowaniem afliberceptu (PPL Zaltrap 2014), populacja docelowa programu obejmuje dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku udokumentowanej nieskuteczności chemioterapii pierwszej linii z udziałem oksaliplatyny, [REDACTED]

Liczebność populacji chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu Zaltrap® oszacowano [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 40.

[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Całkowita liczebność pacjentów włączonych do programu lekowego z zastosowaniem afliberceptu stanowi

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 41.

Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego).

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy obejmuje lata 2014-2016.

Kluczowe założenia

Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym,

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym:

Scenariusz istniejący zakłada brak objęcia refundacją produktu leczniczego Zaltrap® w ramach programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Zaltrap® w ramach wnioskowanego programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

Tabela 42

[Redacted text]

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono [Redacted text]

[Redacted text]

Proponowana cena

Tabela 43. Kwota refundacji produktu Zaltrap® w przypadku umieszczenia w katalogu leków stosowanych w programach lekowych (od 2014 roku).

Produkt leczniczy	Zawartość	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu refundacji	Wysokość dopłaty pacjenta
Zaltrap® 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zaltrap® 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	200 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 44. Kalkulacja kosztu cyklu chemioterapii 2. linii mCRC

Schemat CTH	Substancja czynna	Liczba podań [cykli]	Koszt jednostkowy [zł/mg]	Koszt / cykl CTH [zł]	Całkowity koszt leków [zł]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?		Według Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, liczba chorych, u których można rozważać stosowanie afliberceptu i chemioterapii według schematu FOLFIRI wynosi – rocznie – około 1200, [Redacted] Marek Zbigniew Wojtukiewicz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazał prognozowaną liczebność pacjentów włączonych do programu lekowego z zastosowaniem afliberceptu na 150 - 300 pacjentów, [Redacted]
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?		Założenia zawarte w analizie były aktualne na czas złożenia analizy, jednak występują różnice pomiędzy najnowszym wykazem leków refundowanych (obwieszczenie MZ z dn. 23.04.2014), a tym na podstawie którego została wykonana analiza (obwieszczenie MZ z dn. 25.10.2013). Zmianie uległy ceny i limity finansowania chemioterapeutyków [Redacted] [Redacted] Powyższa zmiana spowodowana została zmniejszeniem marży hurtowej na leki refundowane z 6%, obowiązującej w 2013 roku, na 5% w roku obecnym.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	-	Brak uwag
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK/NIE	[Redacted]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	[Redacted]	[Redacted]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

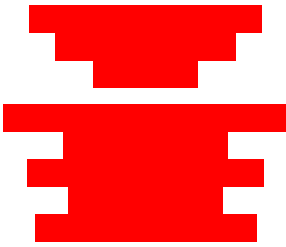
Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	[Redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	[Redacted]

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	■		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	■■■■■	■■■■■■■■■	■■■■■■■■■

Poniższa tabela prezentuje stanowisko ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej, którzy na prośbę AOTM przedstawili szacowaną liczbę pacjentów leczonych w ramach wnioskowanego wskazania.

Tabela 47. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperckim

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta
<p>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Liczba chorych na zaawansowanego raka jelita grubego ze wskazaniami do stosowania leczenia drugiej linii bez udziału oksaliplatyny wynosi obecnie – rocznie – około 2000-2500 (oszacowanie własne na podstawie wskaźników zachorowalności i chorobowości oraz po uwzględnieniu faktu stosowania chemioterapii z oksaliplatyną w ramach pierwszego leczenia). Po uwzględnieniu znanych przeciwwskazań do stosowania leków o działaniu antyangiogennym (przede wszystkim – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, istotne zaburzenia w układzie krzepnięcia, niewydolność nerek) oraz przeciwwskazań do stosowania wielolekowej chemioterapii ostateczna liczba chorych, u których można rozważyć stosowanie afliberceptu i chemioterapii według schematu FOLFIRI wynosi – rocznie – około 1200 (oszacowanie własne).”</p>
	<p>„Ok 17000 rocznie - z czego - IV stopień - ok 9500 pacjentów/rok. Chorobowość 2X wyższa.</p> <p>Liczba chorych możliwych do terapii zależy od uprzednich linii leczenia (konieczność zastosowania oksaliplatyny w I rzucie), mając na uwadze inne kryteria opisane w propozycji programu finansowania Zaltrap, można oszacować liczbę potencjalnie na ok 1000 rocznie w Polsce.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego wynosi w Polsce ok 15.000 osób rocznie. Z tego u ok 30% osób choroba zostaje rozpoznana w zaawansowanym stadium (...). Oceniam zatem, że do chemioterapii paliatywnej I linii może być kwalifikowane ok. 5000 chorych rocznie, zaś do chemioterapii II linii ok. 3000 chorych rocznie. Z tej liczby chorych część może być kwalifikowana do monoterapii pochodnymi fluoropirymidyn, część do chemioterapii dwulekowej z udziałem oksaliplatyny bądź irynotekanu (zależnie od przebytego wcześniej leczenia), zaś część do chemioterapii dwulekowej w skojarzeniu z terapią celowaną. Praktyka kliniczna wskazuje, iż do leczenia celowanego w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w ramach II linii leczenia jest kwalifikowane ok. 10-20% chorych. Zatem ich liczba potencjalnie może wynosić ok. 300-600 chorych rocznie. Jeśli natomiast zapisy dotyczące terapii bewacyzumabem w skojarzeniu w programem FOLFOX zostałyby utrzymane w dotychczasowym brzmieniu, wówczas należy założyć, iż liczba chorych, którzy mogliby być potencjalnie kwalifikowani do nowej terapii afliberceptem w skojarzeniu w programem FOLFIRI mogłaby wynosić ok. 150-300 chorych rocznie.”</p>

Analiza wnioskodawcy dla scenariusza istniejącego i nowego (po wprowadzeniu programu lekowego) została przedstawiona w trzech wariantach populacyjnych: podstawowym, minimalnym i maksymalnym,

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wnioskodawcy dla poszczególnych scenariuszy.

Tabela 48 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant podstawowy				
Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				

W scenariuszu istniejącym, wariantie podstawowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą . Produkt leczniczy Zaltrap nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, tym samym nie jest częścią składową kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant podstawowy				

Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				

W scenariuszu nowym, pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji programu (2014-2015-2016), prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą:

-	

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+] / oszczędności[-] inkrementalne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant podstawowy				
Wariant minimalny				

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Zaltrap® w ramach wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji programu (2014-2016), zostaną uzyskane oszczędności w wysokości:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Zaktualizowane wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne.

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
RAZEM	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet przedstawionym przez wnioskodawcę, oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym (zakładającym brak realizacji programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z udziałem afliberceptu) oraz nowym (umieszczenie produktu Zaltrap® w wykazie leków dostępnych w programach lekowych), w horyzoncie pierwszych trzech lat kalendarzowych od przewidywanego uruchomienia programu (lata 2014-2016).

Zgodnie z projektem programu lekowego z zastosowaniem afliberceptu, populacja docelowa programu obejmuje dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku udokumentowanej nieskuteczności chemioterapii pierwszej linii z udziałem oksaliplatyny

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Zaltrap® w ramach wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji programu (2014-2016), zostaną uzyskane oszczędności w wysokości:

Wyniki inkrementalne uzyskane na podstawie modelu wnioskodawcy, wskazują iż

6.



7. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

7.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 51. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji, rok	Kraj/region	Ocena	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska Unia Onkologii (PUO) 2013	Polska	Pozytywna	<p>Terapia ukierunkowana molekularnie Obecnie wykorzystywane leki ukierunkowane molekularnie u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego to przeciwciała monoklonalne bewacyzumab (antagonista VEGF) oraz cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR), a ostatnio także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafenib (inhibitor wielokinazowy).</p> <p>Leczenie drugiej linii Aflibercept skojarzony ze schematem FOLFIRI wpływa na nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z wyłączną chemioterapią (mediana - 13,5 wobec 12,1 miesiąca i znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 18%).</p>

Autorzy rekomendacji, rok	Kraj/region	Ocena	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
European Society for Medical Oncology (ESMO) 2012	Europa	Pozytywna	Leczenie drugiego rzutu z zastosowaniem afiberceptu w kombinacji ze schematem FOLFIRI jest korzystniejsze pod względem PFS (przeżycie wolne od progresji) i OS (przeżycie całkowite) w porównaniu ze stosowaniem samego schematu FOLFIRI po niepowodzeniu terapią opartą na schemacie FOLFOX. Po skojarzonej chemioterapii z zastosowaniem bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia, afibercept i bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią drugiego rzutu są aktywne przy wzroście PFS i OS
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2013	USA	Pozytywna	Afibercept jest rekomendowany jako leczeniu drugiego rzutu w połączeniu ze schematem FOLFIRI lub irynotekaniem, tylko w przypadku niepowodzenia poprzednio stosowanej terapii, niezawierającej irynotekanu.
American Cancer Society (ACS) 2013	USA	Pozytywna z ograniczeniami	Bewacyzumab (Avastin®) i afibercept (Zaltrap®) połączeniu z chemioterapią mogą pomóc pacjentom z zaawansowanym rakiem okrężnicy lub odbytnicy, jednakże ich stosowanie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych . Częste działania niepożądane to wysokie ciśnienie krwi, zmęczenie, krwawienia, niski poziom białych krwinek we krwi, bóle głowy, owrzodzenia jamy ustnej, utrata apetytu i biegunka. Rzadkie, ale potencjalnie poważne efekty uboczne obejmują: zakrzepy, ciężkie krwawienie, otwory, tworzące w okrężnicy (tzw. perforacje), problemy z sercem i powolne gojenie się ran

7.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Ocena	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (2013)	Pozytywna	Komitet Przejrzystości zaleca umieszczenie produktu leczniczego Zaltrap (afibercept) na liście leków dopuszczonych do stosowania w lecznictwie szpitalnym. Rekomendacja dotyczy zastosowania leku Zaltrap w połączeniu ze schematem FOLFIRI u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy i odbytnicy, który jest odporny na leczenie zawierające oksaliplatynę.
PBAC (2013)	Negatywna	PBAC nie rekomenduje włączenia preparatu Zaltrap na listę leków refundowanych , stosowanego w połączeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie i fluoropirymidynie, wskazanego u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy i odbytnicy, leczonych wcześniej schematem opartym na oksaliplatynie. Negatywna rekomendacja została uzasadniona brakiem jasności co do miejsca afiberceptu w klinicznej terapii a także brakiem danych porównawczych wobec innych odpowiednich schematów chemioterapii.
SMC (2013, 2014)	Pozytywna	Historia wniosku: w 2013 roku preparat Zaltrap w połączeniu z irynotekaniem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (FOLFIRI) stosowany u dorosłych pacjentów z przerzutami raka jelita grubego, który jest odporny lub postępuje po schemacie zawierającym oksaliplatynę, otrzymał negatywną rekomendację dotyczącą finansowania przez NHS w Szkocji. Decyzja uzasadniona była brakiem rzetelnej analizy ekonomicznej a ponadto uzasadnienie kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych, nie było wystarczające do uzyskania akceptacji przez SMC.

		Podczas ponownej oceny lutym 2014 roku Zaltrap został dopuszczony do stosowania w NHS Szkocji . Argumentami przemawiającymi za finansowaniem wnioskowanego produktu leczniczego, były: poprawa jakości życia i korzystny bilans kosztów i korzyści wynikających ze stosowania preparatu.
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2014)	Pozytywna	NCPE wydał pozytywną rekomendację dotyczącą opłacalności afiberceptu (Zaltrap) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, który jest odporny na leczenie oparte na oksaliplatinie. Zdaniem ekspertów NCPE, Zaltrap jest przynoszącą oszczędności alternatywą dla innych terapii biologicznych.
NICE (2014)	Negatywna	NICE nie rekomenduje refundacji afiberceptu (Zaltrap) w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI w leczeniu dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po wcześniejszym zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę. Swoją rekomendację NICE oparł na ocenie efektywności kosztowej leku, którego inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) był wyższy niż dopuszczalny maksymalny zakres £ 20,000-30,000 za QALY. Ponadto, Komisja stwierdziła, że afibercept nie spełnia kryterium 3-miesięcznego przedłużenia życia, w porównaniu do dotychczasowego leczenia NHS dla terapii onkologicznych schyłku życia, zdefiniowanych przez NICE ¹⁶ , które uzasadniają przekroczenie dopuszczalnego maksymalnego zakresu ICER. Komisja zwróciła uwagę, że różnica w medianie przeżycia całkowitego (1,44 miesiąca) w badaniu VELOUR jest statystycznie istotna ale o niewielkiej korzyści klinicznej.

7.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 53. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania Zaltrapu w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja/rok	Rekomendacja		
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna
Rekomendacje kliniczne	Polska	Polska Unia Onkologii (PUO) 2013	+		
	Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO) 2012	+		
	USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2013	+		
	USA	American Cancer Society (ACS)	+		

¹⁶ <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>

	Kraj / region	Organizacja/rok	Rekomendacja		
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna
Rekomendacje refundacyjne		2013			
	Francja	HAS (2013)	+		
	Australia	PBAC (2013)			-
	Szkocja	SMC (2014)	+		
	Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2014)	+		
	Wielka Brytania	NICE (2014)			-

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria				
Belgia				
Bułgaria				
Cypr				
Czechy				
Dania				
Estonia				
Finlandia				
Francja				
Grecja				
Hiszpania				
Holandia				

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Irlandia				
Islandia				
Liechtenstein				
Litwa				
Luksemburg				
Łotwa				
Malta				
Niemcy				
Norwegia				
Portugalia				
Rumunia				
Słowacja				
Słowenia				
Szwajcaria				
Szwecja				
Węgry				
Wielka Brytania				
Włochy				

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Zaltrap jest finansowany w krajach UE i EFTA

Zaltrap zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹⁷ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**),

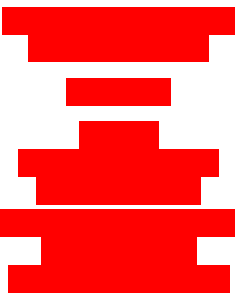
¹⁷ Na podstawie ustaleń AOTM ws. krajów o PKB zbliżonym do Polski na 2013 r. http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703&searched=kraje&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1, przy przyjęciu granicy dla „PKB zbliżonego do Polski” w zakresie +/- 15% PKB Polski, do państw o podobnym do Polski PKB należą: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja i Słowacja.

10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 55. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Zaltrap (aflibercept) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Finansowanie z publicznych środków afliberceptu – stosowanego łącznie z chemioterapią według schematu FOLFIRI (fluorouracyl modulowany leukoworyną i irynotekan) w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego (stadium uogólnienia) raka jelita grubego (rak okrężnicy i rak odbytnicy) jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy (van Cutsem i wsp. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2012; 30: 3499-3506) – w porównaniu do wyłącznej chemioterapii – wykazały korzyści po zastosowaniu omawianego leku w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI. Wspomniane korzyści polegały na:</p> <ul style="list-style-type: none"> znamiennym wydłużeniu czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 2,37 miesiąca (mediany – odpowiednio – 6,90 i 4,67 miesiąca, obniżenie ryzyka progresji choroby o 24%, p < 0,0001); znamiennym wydłużeniu czasu przeżycia ogółem o 1,44 miesiąca (mediany – odpowiednio – 13,50 i 12,06 miesiąca, obniżenie ryzyka zgonu o 18%, p = 0,0032); znamiennym zwiększeniu wskaźnika obiektywnych odpowiedzi o 8,7% (odsetki – odpowiednio – 19,8 i 11,1%, p = 0,0001). <p>Wymienione wyżej wyniki zostały uzyskane u chorych wcześniej poddawanych chemioterapii z udziałem oksaliplatyny, co jest wartościowe – pod względem klinicznej praktyki – z uwagi na stosowanie chemioterapii z oksaliplatyną w pierwszej linii leczenia u znacznej części chorych na raka jelita grubego (leczenie adiuwantowe lub paliatywne i ograniczenie możliwości ponownego wykorzystania oksaliplatyny).”</p>	<p>„Finansowanie z publicznych środków afliberceptu – stosowanego łącznie z chemioterapią według schematu FOLFIRI (fluorouracyl modulowany leukoworyną i irynotekan) w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego (stadium uogólnienia) raka jelita grubego (rak okrężnicy i rak odbytnicy) nie jest uzasadnione, ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> wydłużenie czasu przeżycia ogółem w badaniu III fazy (van Cutsem i wsp. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2012; 30: 3499-3506) było – pod względem liczbowym – stosunkowo niewielkie (1,44 miesiąca); leczeniu z udziałem afliberceptu w cytowanym badaniu (van Cutsem i wsp. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2012; 30: 3499-3506) towarzyszyło częstsze występowanie niepożądanych działań typowych dla leków o działaniu antyangiogennym (np. nadciśnienie tętnicze i białkomocz), co spowodowało przedwczesne zakończenie leczenia z powodu niepożądanych działań u 27% chorych (w przypadku wyłącznej chemioterapii – 12%); <p>w cytowanym badaniu (van Cutsem i wsp. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2012; 30: 3499-3506) nie przeprowadzono porównawczej oceny wskaźników jakości życia chorych.”</p>	<p>„Finansowanie z publicznych środków afliberceptu – stosowanego łącznie z chemioterapią według schematu FOLFIRI (fluorouracyl modulowany leukoworyną i irynotekan) w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego (stadium uogólnienia) raka jelita grubego (rak okrężnicy i rak odbytnicy) może być rozważane jedynie pod warunkiem uzyskania przekonujących dowodów analizy farmakoekonomicznej (!!!), co jest istotne z uwagi na stosunkowo niewielką różnicę pod względem czasu przeżycia ogółem między chemioterapią z afliberceptem oraz wyłączną chemioterapią (różnica – niespełna 1,5 miesiąca).”</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„Pozytywne wyniki badania klinicznego z losowym doborem chorych. Propozycja sposobu finansowania odpowiada kryteriom opisanym w badaniu klinicznym.</p> <p>Nie można wykluczyć, iż skuteczność tej terapii wynika z tzw. efektu grupy leków i jest zahamowania osi VEGF. Uprzednio dwukrotnie wykazano wpływ zahamowania osi VEGF w II rzucie terapii raka jelita grubego (badanie TML i badanie Gianntonio i wsp.) - co pośrednio wspiera zasadność takiej terapii.”</p>	<p>„Zysk w zakresie przeżycia całkowitego jest pomniejszy. Brakuje badań confirmacyjnych, które uzasadniają stosowanie tego rodzaju leczenia.”</p>	<p>„Mając na względzie zysk w zakresie przeżyć całkowitych w badaniu rejestracyjnym, leczenie powinno być finansowane pod warunkiem zachowania kryteriów efektywności kosztowej terapii.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„(...) aktywność i bezpieczeństwo stosowania afiberceptu oceniono w badaniu klinicznym III fazy VELOUR w grupie 1226 chorych na uogólnionego raka jelita grubego po niepowodzeniu chemioterapii paliatywnej I linii z udziałem oksaliplatyny. (...) chorzy byli poddawani terapią afiberceptem w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w ramach II linii leczenia uogólnionego raka jelita grubego. Podawanie afiberceptu w skojarzeniu z chemioterapią było związane z istotną poprawą odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 19,8% vs 11,1%) oraz istotnym wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (6,9 vs 4,69 miesięcy) i mediany czasu całkowitego przeżycia chorych (13,5 vs 12,0 miesięcy) w porównaniu do stosowania wyłącznie chemioterapii. (...) Ponadto wydaje się istotne, iż poprawę wyników leczenia, związaną ze stosowaniem afiberceptu, obserwowano w tym samym stopniu zarówno u chorych, którzy byli uprzednio leczeni z udziałem bewacyzumabu, jak również u tych chorych, którzy nie byli wcześniej poddawani terapii z udziałem bewacyzumabu. (...) Częstość zaobserwowanych działań niepożądanych, była zgodna z obserwacjami pochodzącymi z wcześniejszych doświadczeń ze stosowaniem tego rodzaju terapii, zaś ich nasilenie pozostawało akceptowalne. Warte odnotowania jest, iż w grupie chorych leczonych afiberceptem w skojarzeniu z chemioterapią obserwowano nieznacznie większą toksyczność hematologiczną (np. neutropenię) i ze strony przewodu pokarmowego (np. biegunki) w porównaniu do stosowania wyłącznie chemioterapii FOLFIRI.”</p>	<p>Nie znajduję.</p>	<p>„(...) Afibercept jest innowacyjnym preparatem o mechanizmie działania odmiennym od bewacyzumabu, którego wprowadzenie do praktyki klinicznej – poza oczywistym poszerzeniem dostępnych opcji terapeutycznych – mogłoby umożliwić dalszą poprawę wyników leczenia w grupie chorych na uogólnionego raka jelita grubego. Istotna poprawa wyników chorych z tej grupy związana z dołączeniem afiberceptu do programu chemioterapii FOLFIRI w ramach II linii chemioterapii paliatywnej została udokumentowana w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy VELOUR (...). Ponadto, należy dodać, iż terapia afiberceptem w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI u chorych na uogólnionego raka jelita grubego jest obecnie zalecana jako jedna z opcji terapeutycznych terapii II linii w zaleceniach ESMO oraz NCCN. W związku z powyższym, uważam, iż finansowanie terapii afiberceptem ze środków publicznych jest uzasadnione.”</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 20.03.2014 r., znak: MZ-PLA-460-16752-90/KK/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- **Zaltrap**, aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909991039400;
- **Zaltrap**, aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 8 ml, kod EAN 5909991039462.

Problem zdrowotny

Problem zdrowotny obejmuje trzy rozpoznania: nowotwór złośliwy jelita grubego (C18), nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), nowotwór złośliwy odbytnicy(C20).

W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50 roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60 roku życia).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla afliberceptu w populacji z zaawansowanym rakiem jelita grubego, w analizie wnioskodawcy wskazano

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną oceniono w oparciu o badanie

W badaniu głównym punktem końcowym było

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono.

Bezpieczeństwo stosowania

Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: najczęściej obserwowane działania niepożądane (wszystkich stopni ciężkości, częstość występowania $\geq 20\%$) zgłaszane z częstością o przynajmniej 2% większą dla schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do schematu placebo/FOLFIRI w kolejności malejącej częstości występowania to: leukopenia, biegunka, neutropenia, białkomocz,

zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), nadciśnienie tętnicze, utrata masy ciała, zmniejszenie łaknienia, krwawienia z nosa, ból brzucha, zaburzenia głosu, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ból głowy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna została wykonana w [Redacted] dla porównania terapii aflibercept + FOLFIRI [Redacted]

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy wrażliwości dla większości parametrów modelu ekonomicznego wskazują [Redacted]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet przedstawionym przez wnioskodawcę, oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym (zakładającym brak realizacji programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z udziałem afliberceptu) oraz nowym (umieszczenie produktu Zaltrap® w wykazie leków dostępnych w programach lekowych), w horyzoncie pierwszych trzech lat kalendarzowych od przewidywanego uruchomienia programu (lata 2014-2016).

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 3-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu rozpoczęcia finansowania Zaltrapu w 2014 roku. Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, [Redacted text]

Wyniki inkrementalne uzyskane na podstawie modelu wnioskodawcy, wskazują iż [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Uwagi do Programu Lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje kliniczne (PUO 2013, ESMO 2012, NCCN 2013, ACS 2013) dla stosowania preparatu Zaltrap w II linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Natomiast w przypadku rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2013, SMC 2014, NCPE 2014) oraz 2 rekomendacje negatywne (PBAC 2013, NICE 2014).

12. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny	
ChPL Avastin	Charakterystyka Produktu Leczniczego - Avastin® (bewacyzumab)
ChPL Fluorouracil Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord® - data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: 24.03.2010r.
ChPL Irinotecan medac	Charakterystyka Produktu Leczniczego Irinotecan medac® (irinotekan) - data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: 13.03.2010r.
ChPL LEUCOVORIN Ca TEVA	Charakterystyka Produktu Leczniczego LEUCOVORIN Ca TEVA - data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: 17.05.2010r
ChPL Oxaliplatin Kabi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi® - data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: 22.09.2013r.
ChPL Zaltrap	Charakterystyka Produktu Leczniczego - Zaltrap® (aflibercept) - data zatwierdzenia lub zmiany tekstu: czerwiec 2013
Kubus 2012	Kobus G., Łagoda K., Tyniewicka I., Częstość występowania raka i polipów jelita grubego u chorych zakwalifikowanych do diagnostycznej kolonoskopii, <i>Probl Hig Epidemiol</i> 2012;93(2):327-333
Łacko 2011	Łacko A., Rak jelita grubego. <i>Postępy Nauk Medycznych</i> ;2/2011:137-145
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
PUO 2013	Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013
Szczeklik 2012	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne: Rak jelita grubego, tom I, Kraków. Wyd. Medycyna Praktyczna, 2012:831-833
Uzgodniony projekt opisu programu lekowego	Uzgodniony projekt opisu programu lekowego „Zastosowanie afliberceptu (produkt leczniczy ZALTRAP®) w skojarzeniu z irinotekaniem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu w pierwszym rzucie leczenia schematu zawierającego oksaliplatinę. (ICD-10: C 18 – C 20)”
Wykaz URPL	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP
Strony internetowe	
	http://onkologia.org.pl/jelito-grube/ , [dostęp: 01.04.2014]
	http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf , [dostęp: 06.05.2014]
Rekomendacje kliniczne	
ACS 2013	American Cancer Society, Colorectal Cancer, 2013
ESMO 2010	Van Cutsem E., Nordlinger B., Cervantes A., Clinical practice guidelines: Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. <i>Annals of Oncology</i> , 2010; 21(5): 93-97
ESMO 2012	H. J. Schmoll, E. Van Cutsem, A. Stein, V. Valentini, B. Glimelius, K. Haustermans, ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. <i>Annals of Oncology</i> , 2012;23: 2479–2516
NCCN 2013	Benson AB., Bekaii-Saab T, Chan E, Chen Y.J, Choti M.A., The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Colon Cancer;2013
NICE 2011	National Institute for Health and Care Excellence, Clinical Guideline - Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer (CG131);2011

PUO 2013	Polska Unia Onkologii , Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego;2013	
SIGN 2011	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network , A national clinical guideline, Diagnosis and management of colorectal cancer, 2011	
Analiza kliniczna		
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
Rekomendacje refundacyjne		
HAS 2013	The Transparency Committee recommendation (24 July 2013), ZALTRAP, 25 mg/ml, concentrate for solution for infusion B/1 glass vial of 4 ml (CIP 3400958418563) B/3 glass vials of 4 ml (CIP 3400958418624) B/1 glass vial of 8 ml (CIP 3400958418792)	
PBAC 2013	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document July 2013 PBAC Meeting, Afibercept, solution for IV injection, 100 mg/4 mL and 200 mg/8 mL, Zaltrap®	
SMC 2013	The Scottish Medicines Consortium, SMC No. (878/13), afibercept 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Zaltrap®)	
SMC 2014	The Scottish Medicines Consortium, Re-Submission: SMC No. (878/13), afl bercept 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Zaltrap®)	
NCP 2014	The National Centre for Pharmacoeconomics, Cost effectiveness of afibercept (Zaltrap®) in combination with FOLFIRI in the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) that is resistant to or has progressed after an oxaliplatin-containing regimen	
NICE 2014	NICE technology appraisal guidance 307, Afibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for treating metastatic colorectal cancer that has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy	
Analiza ekonomiczna/ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia		
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

13. Załączniki

- Zal. 1. ██████████, Zaltrap® (afibercept) w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, ██████████ Kraków 2014
- Zal. 2. ██████████, Kaczyński Ł., Ro ka M., Zaltrap® (afibercept) w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę. Analiza kliniczna, wersja 1.0, ██████████, Kraków - 28.11.2013.
- Zal. 3. ██████████, Zaltrap® (afibercept) w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0, ██████████, Kraków - 28.11.2013.
- Zal. 4. ██████████, Zaltrap® (afibercept) w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.0, ██████████ Kraków - 27.11.2013..
- Zal. 5. Różnice w opisie programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” oraz „Leczenie afliberceptem zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”

Tabela 56. Różnice w opisie programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” oraz „Leczenie afliberceptem zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”

Obowiązujący program lekowy		Opis projektu programu lekowego z dn. 11.03.2013 zaakceptowany przez MZ	Różnice
Bewacyzumab + FOLFOX-4	Cetuksymab / Panitumumab	Aflibercept + FOLFIRI	
Kryteria kwalifikacji			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████	

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	4. Ocena powikłań skórnych.	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródła: program lekowy „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” stanowiący załącznik B.4 do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r., opis uzgodnionego programu lekowego „Leczenie afiberceptem zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” przesłany przez MZ dn. 07.04.2014.

Zal. 6. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu: II linia leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Tabela 57. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu biorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lista B: „Leki refundowane dostępne w ramach programu lekowego”										
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml	1 fiol. á 4 ml	5909990010486	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1387,8	1457,19	1457,19	„Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”;	Bezpłatnie	0
	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml	1 fiol. á 16 ml	5909990010493		5551,2	5828,76	5828,76			
Kategoria dostępności refundacyjnej: lista C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Calcii folinas	Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990885077	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	27,86	29,25	29,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach: - ochronnie podczas stosowania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat w celu zmniejszenia toksyczności cytostatyku oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego (trymetreksat, trymetoprym, pirymetamina) u pacjentów dorosłych i u dzieci; - w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w	Bezpłatnie	0
		5 fiolek a 10 ml	5909990885084		139,32	146,29	146,29			
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 35 ml	5909990042043		48,6	51,03	51,03			
		1 fiol.a 60 ml	5909990042050		71,28	74,84	74,84			
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	5 amp.a 3 ml	5909990356515		27,22	28,58	28,58			
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	5 amp a 10 ml	5909990356522		81,54	85,62	85,62			
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol a 20 ml	5909990356546		32,61	34,24	34,24			
	Calciumfolinat-Ebewe, kaps.	20 kaps.	5909990356713		21,6	22,68	22,68			

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy [PLN]
	twarde, 15 mg							leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego.		
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990750412		101,52	106,6	106,6			
	Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	10 fiol.	5909990123421		69,12	72,58	72,58			
	Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	10 fiol.	5909990123520		77,76	81,65	81,65			
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991117511		20,52	21,55	21,55			
		1 fiol.a 20 ml	5909991117528		36,72	38,56	38,56			
		1 fiol.a 50 ml	5909991117566		90,72	95,26	95,26			
		1 fiol.a 100 ml	5909991117597		163,08	171,23	171,23			
	Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml		5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36			
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg		1 fiol. a 20 ml	5909990450633	14,57	15,3		15,3			
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg		5 amp. a 5 ml	5909990450657	18,21	19,12		19,12			
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50		1 fiol.a 20 ml	5909990477913	14,57	15,3		15,3			

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy [PLN]
	mg/ml									
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814		7,56	7,94	7,94			
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019		72,85	76,49	76,49			
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777		3,53	3,71	3,71			
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784		7,34	7,71	7,71			
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791		14,15	14,86	14,86			
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807		70,25	73,76	73,76			
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990641437	1031.0, Oxaliplatinum	43,2	45,36	42,53	załącznik C.46. Szeroki zakres wskazań objętych refundacją (46), obejmuje wnioskowane wskazania: nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy	Bezpłatnie	0
	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990641444		86,4	90,72	85,05			
	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do	1 fiol. á 40 ml	5909990686179		162	170,1	170,1			

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy [PLN]
	sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml									
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990798247		43,2	45,36	42,53			
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990798254		81	85,05	85,05			
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990827381		151,2	158,76	158,76			
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990084852		37,8	39,69	39,69			
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990084869		70,2	73,71	73,71			
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990683291		140,4	147,42	147,42			
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 10 ml (50 mg)	5909990018345		194,4	204,12	42,53			
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania	1 fiol. a 20 ml (100 mg)	5909990018352		378	396,9	85,05			

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy [PLN]
	roztworu do infuzji, 100 mg									
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 30 ml (150 mg)	5909990081424		540	567	127,58			
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151		43,74	45,93	42,53			
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990796168		81	85,05	85,05			
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827206		154,44	162,16	162,16			
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	załącznik C.35 Szeroki zakres wskazań objętych refundacją, obejmuje wnioskowane wskazania: nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy	Bezpłatnie	0
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176		237,39	249,26	249,26			
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183		651,02	683,57	683,57			
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fiol. a 2 ml	5909990739059		20,44	21,46	21,46			

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu biorcy [PLN]
	20 mg/ml									
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066		47,19	49,55	49,55			
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869		34,56	36,29	36,29			
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876		64,8	68,04	68,04			
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482		37,8	39,69	39,69			
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499		75,6	79,38	79,38			
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505		189	198,45	198,45			
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056		36,18	37,99	37,99			
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.a 5 ml	5909990871087		81	85,05	85,05			

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy [PLN]
	roztworu do infuzji, 100 mg									
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124		129,6	136,08	136,08			
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155		253,8	266,49	266,49			
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162		426,6	447,93	447,93			